

## Vélemény

Dr. Wikonkál Norbert

„A keratinocyták fiziológiás és patológias változásai környezeti hatásokra és ezek szerepe bőrtumorok kialakulásában”

c. MTA doktori értekezéséről

A molekuláris technológia fejlődésével megjelent az a molekuláris medicina, amely segít megérteni a sejtek, szervek, szerrendszerek működésének szabályozását, és a betegségek kialakulásáért és lefolyásáért felelős szabályozási zavarokat. Ezek az ismeretek átalakították – és alakítják – gondolkodásunkat, napi szinten diagnosztikai és terápiás stratégiánkat. Ennek tükrében Wikonkál dr. értekezése korszerűnek ítéltető, a keratinocyták fiziológiai és patológiai változásait vizsgálja, főleg molekuláris módszerekkel. Mindez több évet ível át, kiemelve az UV-sugárzás és a bőrtumorok kapcsolatát. Bíráló számára a 149 oldalas munka számos előnye mellett okozott problémákat is. Pusztán szerkezeti szempontból minden rendben, az értekezés megfelel a kívánalmaknak. A szöveg általában érthető, igaz, igen sok a kevésbé magyarázható szakmai zsargon, és a gépelési hiba, amely néha értelemzavaró.

A preambulum és a bevezetés (35 oldal) vegyes benyomást kelt. Jó néhány évvel ezelőtt sok új adatot tartalmazott volna, néhányat tartalmaz most is, de zöme „tankönyv vagy kézikönyv” ízü”, tele olyan szövegekkel, amelyek mára már jól ismertek. Bizonyos értelemben utal erre az irodalomjegyzék is, 365 hivatkozással, melynek kétharmada 2002-ből vagy előbbi időből származnak. Ez párhuzamos azzal, hogy a bemutatott munka is zömmel sok évvel ezelőtt történt – igaz, kiváló folyóiratokban kerültek a részletek közlésre, minden elismerést megérdemlő kutatógárda tagjaként. Kicsit zavaró, hogy e csapatmunkában az egyéni hozzájárulás nehezen térhető tetten.

A célkitűzés korrekt, megadja az értekezés gerincét. Nem hagy kívánnivalót az anyag és módszer fejezet sem.

Az eredmények közül az 5.1. rész középpontjában a p53 expressziója, a sunburn sejtek és az UV-sugárzás áll. Az, hogy a p53-nak mi a szerepe az apoptózis szabályozásában ma már nem szorul bizonyításra. Az viszont sajnálatos, és ez nem a jelölt hibája a túlzott optimizmusa ellenére – hogy a szuppresszorgének funkcióvesztését, elszórt pozitív klinikai próbálkozások ellenére, terápiásan nem sikerült még befolyásolni. Itt is, hasonlóan az értekezés többi részéhez, számos kérdés merül fel, de csak néhányat említek. 62.o.: „Az UV-indukált fokozott apoptózis hátterében a Trp53 tumor szuppresszor fehérje... (megj: csak akkor „tumor”, ha a funkciója károsodik és ez járunk hozzá a daganat kialakulásához)... fokozott expressziója áll.” Ez igaz lehet, de mi bizonyítja? Mit üzen az 5.1.7. ábra? – Az 5.2. rész felveti, hogy az *E2F1* gátlása p53 mutációja esetén onkológiailag hasznos lehet. Ez jó lenne, de ki lehet-e hagyni a történetből a retinoblasztoma gént/fehérjét? – Az 5.3. rész a Trp53 mutáns klónokkal foglalkozik. A 84. oldalon azt írja, hogy „az UV-indukált tumorokban is szükséges a folyamatos UV hatás a tumor növekedéséhez” (hivatkozás a 308-as irodalomra, 1999-ből). Ez azt jelenti, hogy a tumor kialakulásához állandó UV expozíció kell? (Reggeltől estig kint kell feküdni a strandon?) – Az 5.4. rész tagadja. és szépen bizonyítja, hogy az *antigénfüggő immunitásnak elhanyagolható szerepe lenne a p53-pozitív klónok növekedésének dinamikájában.* – Az 5.5. rész a hipoxia szerepével foglalkozik, ami a szolid daganatokat tekintve ma is – főleg az angiogenezissel kapcsolatban – izgalmas és aktuális probléma. Az értekezés adatai ehhez szolgáltatnak információkat, ha ezek nem is hasznosíthatók még a gyakorlatban. Mindenesetre a HIF1 alfa bifázisos viselkedése UVB hatására érdekes jelenség.

Jó felvetés a PI3K-AKT-mTOR jelátviteli út szerepének felvetése (bár kár, hogy a vizsgálatokból kimaradt pl. a PTEN és az mTORC1 – utóbbi szoros kapcsolatban van a HIF1 $\alpha$ alával). Említés történik arra, hogy a”az Akt foszforilációját egy specifikus anti-F-aktin antitest segítségével vizsgáltuk. Kétségtelen, hogy az aktint is lehet vizsgálni, de bíráló ebben a környezetben a PI3K-úton szereplő Akt-re gondolna, ami nem az aktint jelenti. (Jacob Furth spontn thymus lymphomákat – innen a „t”, figyelt meg „Ak” törzsű egerekben; v-akt, virális antigén.) Ha a felvetés jogos, akkor kérdés, hogy az anti-aktin antitesttel végzett vizsgálatok eredményeit hogy lehet magyarázni? – Az 5.6. rész új szfingolipid származékokat ír le a keratinocyták differenciációjával kapcsolatban. Csak egy kérdés: ha a stratum corneumnak a sejtjei már magot nem tartalmazó keratinnal kitöltött élettelen zsákok (lásd a Preambulumban), és a szfingolipidek adják a stratum corneum lipidjeinek felét, akkor voltaképpen mi a funkciója a stratum corneumnak? És ennek mi a morfológiai és molekuláris alapja? Hatást gyakorolnak ezek a szfingolipidek a differenciációra? Fontos megállapítás, hogy a *fitoszfingozin-szalicilát és a szfingozin-szalicilát tűnik legalkalmasabbnak a klinikai alkalmazásra*. – Az 5.7. részben a genom transzkripció profiljának analízisével *a differenciáció szabályozásában részt vevő új géneket azonosítottak keratinocytákban és ezek közül négynek a fokozott expresszióját immunhisztokémiával is igazolták*. – Az 5.8. rész a PTCH 1315 kodon polimorfizmusát és a nem-melanoma bőrtumorok kockázatával való kapcsolatát elemzi. Pozitív az intellektuális megközelítés, de probléma a kis esetszám miatt a következtetések feltételezése. Az Smo-gátlás (főleg a Hedgehog-út és az őssejtek kapcsolata alapján) valóban a klinikai terápiás próbálkozások egyik célpontja.

Végül az értekezésből a következő lényeges megfigyeléseket és eredményeket emelem ki:

- (1) *az E2F1 gátlása p53 mutációja esetén onkológiailag hasznos lehet*
- (2) *az antigénfüggő immunitásnak elhanyagolható szerepe lenne a p53-pozitív klónok növekedésének dinamikájában*
- (3) *a fitoszfingozin-szalicilát és a szfingozin-szalicilát tűnik legalkalmasabbnak a klinikai alkalmazásra*
- (4) *a differenciáció szabályozásában részt vevő új géneket azonosítottak keratinocytákban és ezek közül négynek a fokozott expresszióját immunhisztokémiával is igazolták*

Összességében a molekuláris dermatológia korszerű szemléletét képviselő értekezés, amelynek egyes részei felett eljárt az idő (bár a maguk korában jelentős újdonságnak számítottak). A munka jelentős lépést tett az UV-indukált hámeredetű bőrtumorok hatékonyabb kezelhetőségének megvalósíthatóságában. Az értekezés tudományos eredményeit elegendőnek tartom az MTA doktori cm megszerzéséhez, és javasoltam a nyilvános vitára való kitűzését.

Budapest, 2012. augusztus 4.

Dr. Kopper László  
egyetemi tanár, professzor emeritus  
az orvostudomány doktora